

1 Einleitung

1.1 *Entwicklung der Knochenmark- bzw. der hämatopoetischen Stammzelltransplantation*

1.1.1 Chemotherapie

Die Chemotherapie kommt, neben der Strahlentherapie, vor allem in der Behandlung maligner hämatologischer Erkrankungen zum Einsatz. Bei soliden Tumoren steht die chirurgische Herangehensweise im Vordergrund, aber auch hier hat die Chemotherapie (u.a. in Kombination mit den bereits erwähnten Verfahren) ihren Stellenwert.

Trotz großer Erfolge und Verbesserungen zeigt die konventionelle Chemotherapie bei einigen Erkrankungen wie M. Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphomen und Rezidiven unbefriedigende Ergebnisse. Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie signifikante Steigerungen der Remissionsraten konnten bei diesen und anderen hämatologischen Neoplasien und soliden Tumoren durch die Hochdosischemotherapie erreicht werden. Als Hochdosischemotherapie (HDCT) bezeichnet man allgemein eine - gegenüber einer konventionellen Chemotherapie - dosisintensivierte Chemotherapie, die zu einer hochgradigen und anhaltenden Knochenmarksuppression mit der Notwendigkeit einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation führt [90]. Die hämatopoetischen Stammzellen dafür können aus Knochenmark, peripherem Blut oder Nabelschnurblut gewonnen werden [5].

Die Hochdosischemotherapie stellt heute - über 20 Jahre nach den Anfängen - sowohl für viele angeborene oder erworbene Erkrankungen des hämatopoetischen Systems als auch für manche chemosensitive solide Tumoren ein etabliertes Therapieverfahren dar [29, 48, 87].

1.1.2 Knochenmarktransplantation

Nach den Atombombenabwürfen über Hiroshima und Nagasaki konnten die Auswirkungen und Konsequenzen einer hohen Strahlenexposition (600 - 1000 cGy) auf den Menschen beobachtet werden. In den ersten Tagen traten bei den Exponierten lediglich geringe Toxizitäten an Zentralnervensystem und Gastrointestinaltrakt auf. Die Letalität nach sechs bis zehn Tagen aufgrund von Blutungen und/oder Infektionen, bedingt durch eine schwere Panzytopenie, betrug aber 100%. Allerdings wurde in diesem Rahmen auch erkannt, dass die prinzipielle Möglichkeit besteht, durch Strahlung eine Knochenmarkaplasie hervorzurufen und damit auch krankes Knochenmark (z.B. bei Leukämien oder angeborenen Immundefekten) zu entfernen [26]. Als Problem stellte sich die Wiederersetzung des nun fehlenden Knochenmarks dar. Prinzipiell

wurde dies durch LORENZ et al. [52] gelöst. Bei bestrahlten Mäusen und Meerschweinchen konnte durch Milzabschirmung oder intraperitoneale/intravenöse Infusion von Knochenmark die irreversible Aplasie verhindert und damit das Konzept einer hämatopoetischen Stammzelle mit ihrer Fähigkeit zur Erneuerung eines fehlenden Knochenmarks begründet werden. Der spätere Nobelpreisträger THOMAS [85] unternahm 1957 erste allogene Knochenmarktransplantationen nach Ganzkörperbestrahlung und Chemotherapie und MATHÉ et al. [55] infundierten 1958 als Therapiever such allogene Knochenmarkzellen bei Opfern eines Reaktorunglücks.

Doch bei den ersten klinischen Versuchen traten neue Schwierigkeiten und Probleme, wie z.B. Abstoßungsreaktionen oder Graft-versus-host-Disease, auf. Mit Entdeckung der Histokompatibilitätsantigene (HLA) sowie Entwicklung neuer Breitspektrumantibiotika und Immunsuppressiva konnte diesen Problemen effektiver entgegnet und die Knochenmarktransplantation früher im Krankheitsverlauf und damit mit mehr Erfolg eingesetzt werden [26].

Die folgende Abbildung verdeutlicht diese Entwicklung [27, 28, 29, 31].

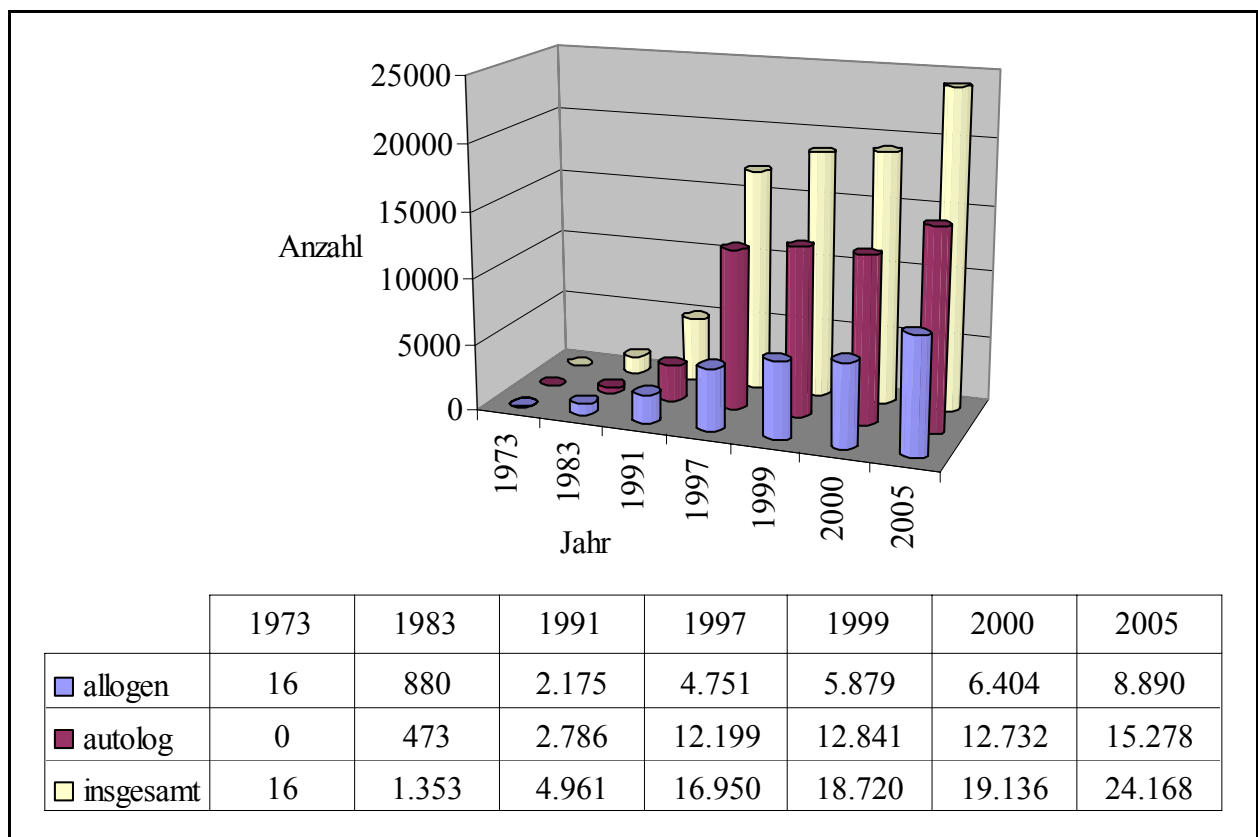


Abbildung 1: Entwicklung der Anzahl der Ersttransplantationen in Europa von 1973 bis 2005

1.1.3 Herkunft der hämatopoetischen Stammzellen

Durch eine Knochenmarktransplantation soll ein nicht funktionierendes, krankes Knochenmark durch ein neues hämatopoetisches System ersetzt werden [26]. Es gibt vier Hauptgründe für einen notwendigen Ersatz:

- fehlendes Knochenmark
- maligne entartetes Knochenmark (z.B. Leukämie)
- funktionell defektes Knochenmark
- iatrogen geschädigtes Knochenmark (z.B. nach Radio-/Chemotherapie eines soliden Tumors) [5]

Nach einer Transplantation proliferieren die transplantierten pluripotenten Vorläuferzellen und durch Differenzierung werden alle korpuskulären Bestandteile des Blutes, die Zellen des lymphatischen Systems sowie die Makrophagen und Monozyten im Gewebe gebildet. Von allen Knochenmarkszellen sind weniger als 0,01% Stammzellen [61]. Diese können durch Punktion gewonnen werden, aber die primäre Anzahl von Stammzellen im peripheren Blut ist nicht ausreichend für eine erfolgreiche Stammzellapherese. Da jedoch die Stammzellen für die Proliferation und Neubildung des hämatopoetischen Systems notwendig sind, wurde nach Verfahren gesucht, um die Vorläuferzellen auch aus dem peripheren Blut zu isolieren. Durch Zellseparatoren können heute, nachdem die Vorläuferzellen mittels Chemotherapie und hämatopoetischer Wachstumsfaktoren (G-CSF, GM-CSF) ins periphere Blut mobilisiert worden sind, mit ein bis vier Apheresen genug Stammzellen für eine Transplantation gewonnen werden. Es wird davon ausgegangen, dass mindestens 2×10^6 Stammzellen/kgKG für eine erfolgreiche Transplantation nötig sind [5, 88].

Wie die folgende Abbildung (jeweils nur Anzahl der Ersttransplantationen in den Jahren 1991 bis 1999 bei malignen Erkrankungen) zeigt, hat die periphere Stammzelltransplantation die Knochenmarktransplantation bei autologen Transplantationen fast vollständig ersetzt [27, 28] und diese wurde auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten ausschließlich angewandt.

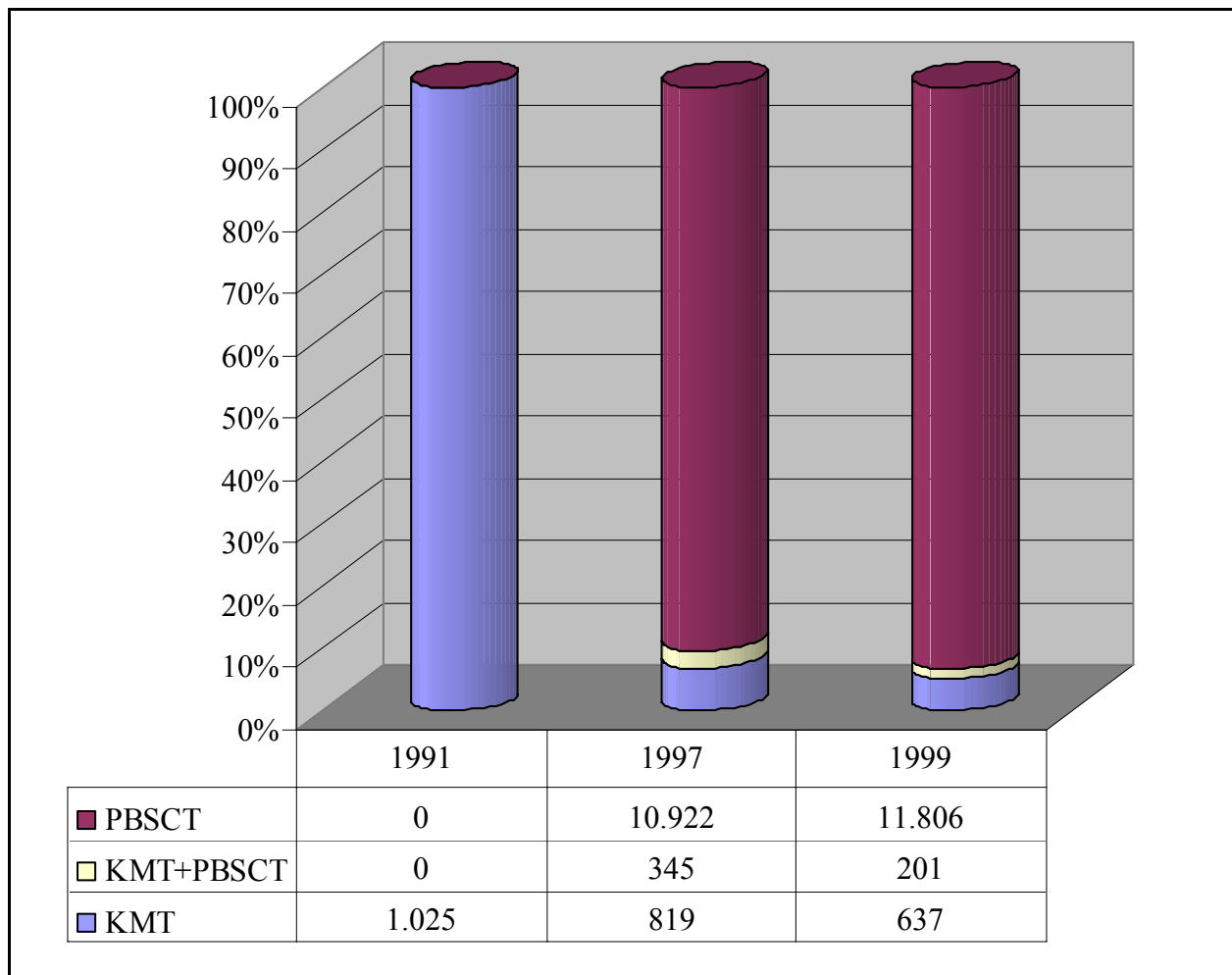


Abbildung 2: Herkunft der Stammzellen bei autologen Transplantationen
(PBSCT: periphere Blutstammzelltransplantation, KMT: Knochenmarktransplantation)

Bedeutend für die Gewinnung von Stammzellen vor einer Hochdosischemotherapie ist auch die Anzahl und der Umfang der (chemotherapeutischen) Vortherapien: sowohl Qualität und Quantität der gewonnenen Stammzellen als auch die Anzahl der dafür benötigten Apheresen (normalerweise ein bis zwei bei nicht massiv vorbehandelten Patienten) hängen davon ab. Daraus ergibt sich auch die eventuelle Indikation zur frühzeitigen Apherese von Stammzellen, wenn der weitere Krankheitsverlauf eine Hochdosischemotherapie möglich oder notwendig erscheinen lassen kann.

Die Anzahl der hämatopoetischen Stammzellen kann mittels Immunphänotypisierung (monoklonale Antikörper gegen das exprimierte Antigen CD34) quantifiziert werden. Stammzellen werden daher auch als CD34⁺-Zellen bezeichnet [90]. Mit Hilfe der Quantifizierung kann sowohl der optimale Zeitpunkt für die Apherese (durch Messung der zirkulierenden CD34⁺-Zellen im peripheren Blut) als auch die dann gewonnene Menge an Stammzellen bestimmt werden [5].

Für die Mobilisierung der Stammzellen ins periphere Blut werden bisher G-CSF oder GM-CSF (meist subkutane Applikation, selten auch intravenös) in Kombination mit verschiedenen Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid) [22, 38, 82, 83] verwendet, aber auch die Gabe von IL-3 zusammen mit den oben genannten Wachstumsfaktoren ist erfolgreich [11, 16, 32]. Weiterhin ist es möglich, durch alleinige Verabreichung von G-CSF oder GM-CSF zu einer suffizienten Mobilisierung zu gelangen. Die dafür empfohlene Dosis beträgt für G-CSF 5 µg/kgKG/d und für GM-CSF 250 µg/m² KOF/d, wobei eine proportionale Dosis-Wirkungs-Beziehung sowohl für G-CSF (für 5, 10, 24 µg/kgKG/d) [62, 92] als auch für GM-CSF (für 125 bzw. 250 µg/m² KOF/d) [9] nachgewiesen werden konnte. Bei GM-CSF ist allerdings mit mehr Nebenwirkungen wie Lethargie, Knochenschmerzen oder leichtem Fieber und bei höheren Dosierungen auch mit capillary-leakage-Syndrom (Ödeme, Ergüsse) zu rechnen [61].

In ca. 10-20% der Fälle erbringen die konventionellen Mobilisierungsverfahren nicht die benötigte Menge an CD34+-Zellen. Gründe dafür bleiben meist unklar; umfangreiche Vortherapien inklusive Ganzkörperbestrahlung könnten aber dazu beitragen [33]. In diesen Fällen führt meist eine erhöhte G-CSF-Dosis oder eine Kombination von G-CSF mit GM-CSF zu dem gewünschten Erfolg [5].

Die Wachstumsfaktoren werden aber nicht nur zur Stammzellgewinnung, sondern auch zur Verkürzung der neutropenischen Phase nach der Hochdosischemotherapie eingesetzt. Es wird davon ausgegangen, dass G-CSF bzw. GM-CSF so lange appliziert werden sollte, bis die Leukozytenzahlen über 1000/µl angestiegen sind [2]. Dadurch können die neutropenieassoziierte Morbidität durch weniger infektionsbedingte Komplikationen gesenkt und die Einhaltung der Dosisintensität und eine Dosisescalierung (Verkürzung des Dosisintervalls aufgrund der beschleunigten hämatologischen Regeneration) ermöglicht werden [23].

1.2 Entwicklung der Hochdosischemotherapie mit konsekutiver peripherer Blutstammzelltransplantation

Bei vielen konventionell dosierten Chemotherapieprotokollen ist eine Steigerung der Dosis aufgrund der dosislimitierenden Myelotoxizität nicht möglich, obwohl bei einigen Chemotherapieprotokollen eine Dosissteigerung wegen nachgewiesener steiler Dosis-Wirkungs-Beziehung wünschenswert wäre [5, 23, 47, 90]. Mit Hilfe der Hochdosischemotherapie ist es möglich geworden, eine Steigerung der Dosisintensität - und damit oftmals der Therapieeffektivität - zu erreichen; die konsekutive Stammzelltransplantation führt zu der Regeneration der dabei entstehenden therapiebedingten Myeloablation [39, 44, 62, 82, 90].

Eingesetzt werden idealerweise Zytostatika mit steiler Dosis-Wirkungs-Beziehung und großer Dosisdifferenz zwischen myelotoxischer und nichthämatopoetischer Toxizität [5].

Eine Zusammenstellung möglicher Dosierungen zytostatischer Therapie ohne und mit peripherer Stammzelltransplantation liefert die folgende Tabelle [90]:

Zytostatikum	Dosis	übliche Dosis ohne Transplantation	maximale Dosis ohne Transplantation	maximale Dosis mit Transplantation	Steigerungsfaktor	limitierende Toxizität bei weiterer Dosissteigerung
Carboplatin	mg/m ²	400	1600	2000	1,25	hepatisch, renal
Cyclophosphamid	mg/kg	50	200	200	1	kardial
Etoposid	mg/m ²	360	1200	2400	2	gastrointestinal
Ifosfamid	mg/m ²	5000	8000	18000	2,25	renal
Melphalan	mg/m ²	40	120	200	1,67	gastrointestinal, hepatisch
Thiotepa	mg/m ²	50	180	1135	6,31	gastrointestinal, ZNS
Ganzkörperbestrahlung	cGy	350		1400	4	pulmonal, hepatisch

Tabelle 1: Übersicht möglicher Dosisraten ohne und mit peripherer Stammzelltransplantation

Trotz dieser theoretischen Dosis-Wirkungs-Beziehung führen eine Intensivierung der Chemotherapie nicht zu einer linearen Steigerung der Remissionsrate und auch eine Verlängerung der Progressionsfreiheit nicht zwangsläufig zu einer Überlebenszeitverlängerung. Als Gründe hierfür werden genannt, dass auch eine um ein vielfaches gesteigerte Dosisintensität bei disseminierten Stadien nicht alle Tumorzellen erfassen kann oder dass zytostatikaresistente Tumorstammzellen vorliegen können [90].

Der prinzipielle Ablauf der Stammzellmobilisation nach einer Chemotherapie ist in folgender Abbildung dargestellt [90].

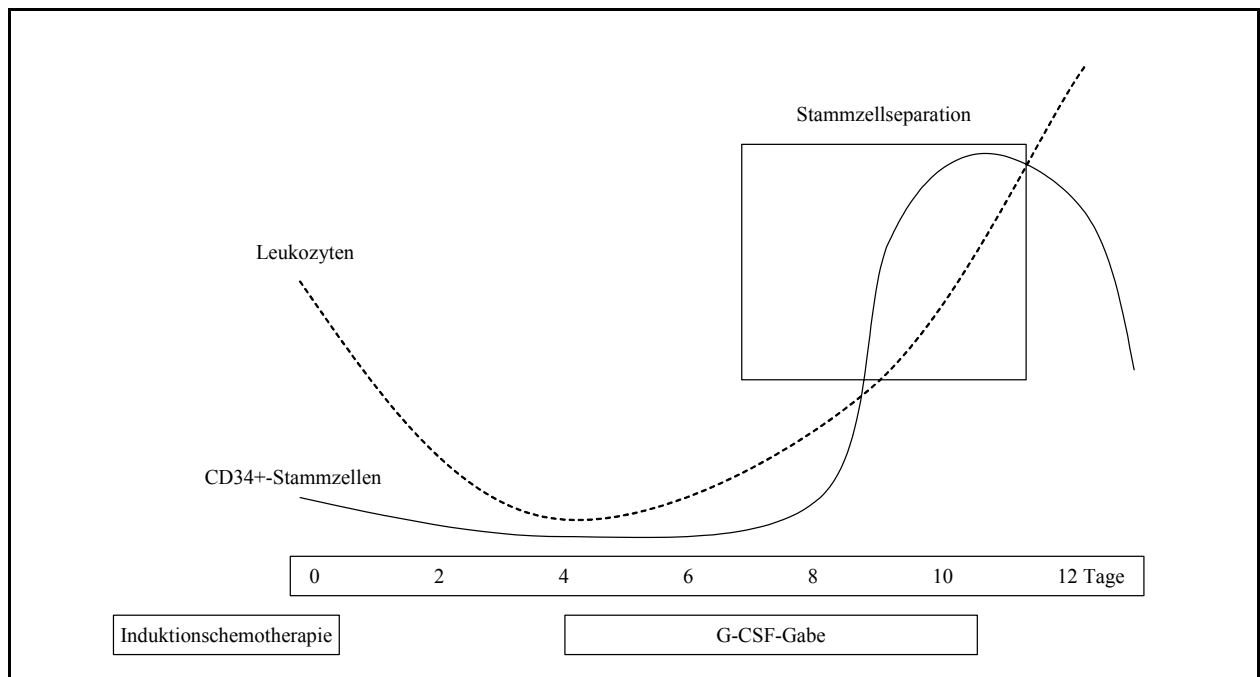


Abbildung 3: Stammzellseparation nach Induktionschemotherapie

Mittels konventionell dosierter Chemotherapiezyklen wird eine Myelosuppression - und außerdem gleichzeitig eine Reduktion der Tumorzellmassen - induziert (Induktionstherapie), die im Rahmen der Regeneration und in Kombination mit der Gabe von oben erwähnten Zytokinen zu einer Ausschwemmung der Knochenmarkstammzellen führt. Diese werden durch Apherese gewonnen, im Volumen reduziert, mit Dimethylsulfoxid (DMSO) versetzt und in flüssigem Stickstoff kryokonserviert.

Der Ablauf der Hochdosischemotherapie mit konsekutiver Stammzelltransplantation ist unten skizziert.

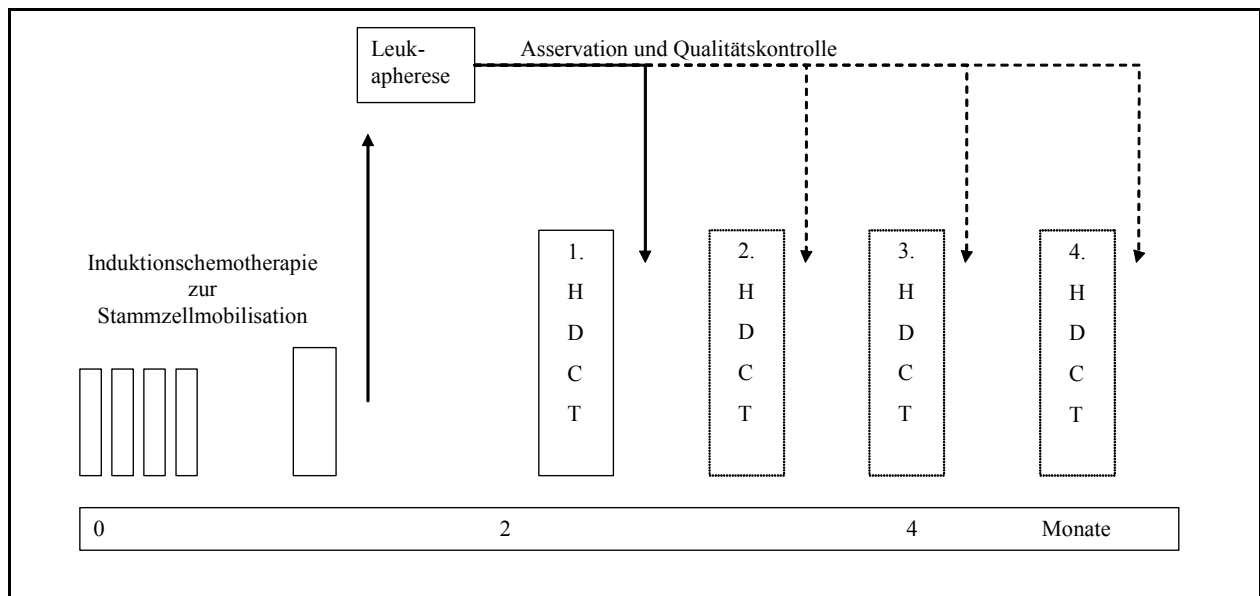


Abbildung 4: Ablauf einer Hochdosischemotherapie (HDCT) mit konsekutiver peripherer Stammzelltransplantation

24-48 Stunden nach Abschluss der Hochdosischemotherapie (Konditionierung) werden die Stammzellen aufgetaut und direkt unter ärztlicher Notfallbereitschaft über einen peripheren Zugang bzw. zentralen Venenkatheter reinfundiert.

1.3 Aktueller Stand der Hochdosischemotherapie mit konsekutiver peripherer Blutstammzelltransplantation

1.3.1 Transplantationsaktivität

Seit Beginn der neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts haben sich der Umfang und die Indikationen für allogene und autologe Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantationen verändert. Zu Beginn dieser Untersuchung zeigte sich folgende Situation: die absoluten Transplantationszahlen haben sich von 1991 zu 1997 verdreifacht; der Anteil der autologen Transplantationen stieg von 56% auf 72%, wobei zu 93% periphere Stammzellen verwendet wurden - 1991 wurde in über 90% noch Knochenmark transplantiert [27, 28]. Die aktuellen Daten der European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) von 2005 [31] ergeben ein geringfügig verändertes Bild: es wurden in Europa 24.168 Ersttransplantationen mit peripheren Stammzellen durchgeführt, 36,8% davon allogene, 63,2% autolog, und 3.773 zusätzliche Re- oder Mehrfachtransplantationen. Diese Transplantationen wurden in 597 Zentren

in 43 Staaten vorgenommen, im Vergleich dazu wurden 1990 4.234 Ersttransplantationen in 145 Zentren in 20 Staaten durchgeführt.

1.3.2 Indikationen

Während des Beobachtungszeitraums wurde die Indikation zur Hochdosischemotherapie prinzipiell immer weiter gefasst, wobei es mittlerweile auch wieder Einschränkungen bei der Anwendung gibt (z.B. durch die Einführung von Imatinib bei der Behandlung der CML; bei metastasierten Mammakarzinomen).

Eine aktuelle Übersicht über den Einsatz der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation bei malignen Erkrankungen findet sich bei LJUNGMAN et al. [51]:

Standard	klinische Alternative	innerhalb von Studien	nicht empfohlen
AML CR1 (> low risk)	AML CR1 (low risk)		AML CR3
AML CR2			AML M3 (molecular persistence)
AML M3 (molecular CR2)			AML refraktär
		ALL CR1	ALL CR2
			ALL refraktär
		CML	CML Blastenkrise
	MDS		
	CLL		
diffuses großzelliges NHL > CR1	diffuses großzelliges NHL CR1		diffuses großzelliges NHL refraktär
Mantellzelllymphom CR1, > CR1			Mantellzelllymphom refraktär
Burkitt-Lymphom > CR1	Burkitt-Lymphom CR1		Burkitt-Lymphom refraktär
folliculäres B-Zell-NHL > CR1	folliculäres B-Zell-NHL CR1	folliculäres B-Zell-NHL refraktär	
	T-Zell-NHL CR1, > CR1		T-Zell-NHL refraktär
M. Hodgkin > CR1	M. Hodgkin refraktär		M. Hodgkin CR1
Multiples Myelom			
		Mamma-Ca	
Keimzelltumoren Rezidiv	Keimzelltumoren refraktär		
		Ovarial-Ca (MRD)	Ovarial-Ca refraktär
		Bronchial-Ca (SCLC)	
			Nierenzell-Ca

Tabelle 2: Einsatz der Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (CR: komplette Remission, MRD: minimal residual disease, SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom)

Daneben wird die Hochdosischemotherapie auch bei nichtmalignen Erkrankungen wie Amyloidose, Multiple Sklerose, systemischer Lupus erythematoses, M. Crohn oder juveniler chronischer Arthritis experimentell eingesetzt; diese Erkrankungen waren aber nicht Gegenstand dieser Untersuchung (siehe Ausschlusskriterien in Abschnitt 3.2) [48, 51].

Zunehmend werden Tandem- (Standard bei Multiplem Myelom) oder Mehrfach-Hochdosischemotherapien (häufig bei Keimzelltumoren) eingesetzt.

Bei den Ersttransplantationen 2005 wurden bei den Leukämien in 82% allogene, bei den Lymphomen in 89% autologe und bei den soliden Tumoren in 92% autologe Stammzellen transplantiert. Unter den autologen Transplantationen bei malignen Erkrankungen stellten die Lymphome mit einem Anteil von 80,6% den Hauptteil; Leukämien mit 8,5% (davon 67,2% AML) und solide Tumoren mit 10,0% waren etwa gleich oft vertreten. Der Anteil bei den Lymphomen setzte sich aus 47,0% Multiplen Myelomen, 37,5% Non-Hodgkin-Lymphomen und 13,6% M. Hodgkin zusammen [31].

1.4 Risiken und Komplikationen nach Hochdosischemotherapie

1.4.1 Hochdosischemotherapie

Durch die hohe Dosisintensität können bei Hochdosischemotherapien neben der Knochenmarktoxizität (und damit infektionsbedingten Komplikationen) auch direkte und indirekte Toxizitäten an weiteren Organsystemen auftreten. Hierfür sind vor allem die eingesetzten Alkylantien verantwortlich.

In der Leber kann es vereinzelt auch bei autologen Transplantationen zu „veno-occlusive-disease“ (VOD) kommen [56]. Schwere Kardiotoxizität (bei 5% der Hochdosischemotherapien mit Cyclophosphamid) äußert sich in Herzinsuffizienz und hämorrhagischer Myokardnekrose [25]. Die Lunge kann direkt durch Zytostatika wie BCNU und Cyclophosphamid in Form von Fibrose oder durch alveolare Einblutungen oder durch freigesetzte Zytokine bei der hämatologischen Regeneration geschädigt werden [6]. Zu einer meist reversiblen Niereninsuffizienz können Kombinationen aus direkter Toxizität der Zytostatika, Dehydratation, Tumorlyse, Sepsis, Gabe nephrotoxischer Antibiotika oder Hypotension beitragen. Oftmals sind auch Haut und Schleimhaut (Mukositis) betroffen; Schädigungen des Zentralnervensystems sind selten.

Die Inzidenz von Sekundärmalignomen nach Knochenmarktransplantationen liegt bei 5-10% [19, 47].

1.4.2 Stammzelltransplantation

Eine Kontamination der retransfundierte Stammzellen mit Tumorzellen stellt ein mögliches Problem der Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Blutstammzelltransplantation dar. Bei Patienten mit malignen hämatologischen Systemerkrankungen wurde durch DEISSEROTH et al. [20] mittels Genmarkierungsstudien nachgewiesen, dass ein Relaps durch Zellen des Transplantats hervorgerufen werden kann. Ob dies auch bei soliden Tumoren möglich ist, ist derzeit noch unklar. Eine prinzipielle Möglichkeit, den Anteil der kontaminierenden Tumorzellen zu reduzieren (bis um den Faktor 1000), besteht im Positivpurgung: dabei werden CD34+-Stammzellen einer Positivselektion unterzogen, dies führt zu einer Verringerung des Anteils der retransfundierte Tumorzellen. Beim Negativpurgung dagegen ist es das Ziel, die Tumorzellen „herauszufiltern“, z.B. durch Anti-B-Zell-Antikörper bei Lymphomen. Allerdings kommt es beim Purgung zum Verlust von CD34+-Stammzellen und zu weiteren Komplikationen (u.a. erhöhte Infektionsrate), auf die später noch genauer eingegangen wird.

1.4.2.1 Vergleich der verschiedenen Transplantationsarten

Übereinstimmend wird davon ausgegangen, dass die Inzidenz infektiöser Komplikationen nach autologen Transplantationen (Knochenmark oder Stammzellen) weitaus geringer ist als nach allogenen Transplantationen [81]. Als Gründe werden hierfür die fehlende akute und/oder chronische Graft-versus-Host-Reaktion (mit der notwendigen immunsuppressiven Therapie) und die raschere Immunrekonstruktion genannt. Insgesamt kann jedoch sowohl bei allogenen als auch bei autologen Stammzelltransplantationen mit einem etwa einjährig andauernden Immundefekt gerechnet werden, der in diesem Zeitraum zu einer erhöhten Infektanfälligkeit gegenüber Bakterien, Viren und Pilzen führt [35].

1.4.2.2 Allogene und autologe Transplantationen

Vorteile bei einer autologen Transplantation gegenüber einer allogenen bestehen in der leichteren Durchführbarkeit, den geringeren Kosten und natürlich der Spenderverfügbarkeit [5]. Dem gegenüber stehen die fehlende Tumorkontamination bei allogenen Transplantationen und der erwünschte Graft-versus-leukemia-Effekt [48].

1.4.2.3 Knochenmark- und Stammzelltransplantation

Mit der wichtigste Vorteil der Stammzell- gegenüber der Knochenmarktransplantation liegt in dem erheblich schnelleren Engraftment: die Dauer der schweren Neutro- und/oder

Thrombopenie beträgt nur noch etwa vier bis sechs Tage. Manche Autoren führen auch das Sinken der Mortalität durch infektiöse Komplikationen nach Hochdosischemotherapie darauf zurück [7, 34, 47, 48].

Die Immunrekonstruktion scheint schneller zu erfolgen [84] und die Leukapheresen zur Stammzellgewinnung aus dem peripheren Blut sind weniger aufwändig und mit weniger Komplikationen als die Knochenmarkpunktion verbunden (u.a. Anästhesierisiko, Infektionsgefahr). Kontrovers beurteilt wird noch die Bedeutung der Tumorzellkontamination [12, 14, 65], sie dürfte bei beiden Verfahren aber vergleichbar sein [49].

Weiterhin wird berichtet, dass die Verwendung von peripherem Blut als Quelle der Stammzellen mit einer reduzierten Toxizität, Morbidität und Mortalität assoziiert ist [48].

1.4.3 Infektionen

Das Risiko für das Auftreten von Infektionen nach Hochdosischemotherapie ist - während des oben beschriebenen Zeitraums von einem Jahr - unterschiedlich. Kurz nach der Stammzelltransplantation ist durch die Neutropenie und die durch die Chemotherapie induzierte Störung der Mukosabarriere die größte Gefahr für infektiöse Komplikationen gegeben. Die Neutropeniedauer wird bestimmt durch die Anzahl der retransfundierte CD34+-Zellen und vom Purgung-Einsatz. Das Konditionierungsprotokoll und die Frühaktivierung von Herpes-simplex-Virus Typ 1 wiederum haben Einfluss auf Schwere und Dauer der Mukositis. Zusätzlich sind Infektionsmöglichkeiten durch zentrale Venenkatheter und den damit verbundenen Alterationen der Haut gegeben. In der relativ kurzen Neutropeniephase nach autologer Stammzelltransplantation kommt es hauptsächlich zu bakteriellen Infektionen, eher seltener zu Fungämien.

Auch nach der Überwindung dieser Phase und Normalisierung der Zellzahlen von Neutrophilen und Monozyten/Makrophagen liegt ein gestörtes Immunsystem vor: dabei handelt es sich neben verminderter Chemotaxis- und Phagozytosefähigkeit vor allem um einen schweren kombinierten Defekt von Qualität und Quantität der B- und T-Lymphozyten. Das CD4/CD8-Verhältnis ist bis etwa ein halbes Jahr nach Transplantation erniedrigt. Folglich ist in diesem Zeitraum mit viralen Infektionen, insbesondere CMV, und Pilzinfektionen zu rechnen, mitunter auch mit Infektionen durch *Pneumocystis carinii* [*Pneumocystis jirovecii*].

Bei den bakteriellen Infektionen hat sich seit 1970 eine grundlegende Änderung des Keimspektrums ergeben. Während anfänglich Infektionen (mit einer hohen Inzidenz des septischen Schocks) durch gramnegative Keime wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* dominierten, kam es bis heute schrittweise zu einem Vorherrschen

der grampositiven Erreger, insbesondere koagulasenegativer Staphylokokken [10, 67]. Ein möglicher Grund dafür liegt im zunehmenden Einsatz von Chinolonen und Cotrimoxazol zur selektiven Darmdekontamination.

Pilzinfektionen scheinen eher ein Problem bei Patienten mit allogenen Transplantationen zu sein. Die Inzidenz invasiver Mykosen wird hierbei mit 10-20% angegeben [10].